

К вопросу о «гастропротективных» свойствах тизанидина

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Обсуждается вопрос о «гастропротективных» свойствах тизанидина — мышечного релаксанта центрального действия. Отмечено, что нет убедительных данных, свидетельствующих о способности тизанидина снижать риск развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающих на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также уменьшать потребность (среднюю суточную дозу) в НПВП. Указано, что при воспалительных ревматических заболеваниях миорелаксанты (в том числе тизанидин), вероятно, могут быть полезны в ряде случаев как компонент симптоматической терапии.

Ключевые слова: миорелаксанты, тизанидин, нестероидные противовоспалительные препараты, ревматические заболевания, желудочно-кишечные осложнения.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

The gastroprotective properties of tizanidine

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The gastroprotective properties of tizanidine, a centrally acting myorelaxant, are discussed. It is noted that there is no strong evidence suggesting the ability of tizanidine to reduce the risk of serious gastrointestinal complications arising from with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and to decrease their need (average daily dose). It is stated that in inflammatory rheumatic diseases, myorelaxants (including tizanidine) are likely to be useful as a component of symptomatic therapy in a number of cases.

Key words: myorelaxants, tizanidine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, rheumatic diseases, gastroduodenal complications.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

Тизанидин — популярный в России мышечный релаксант центрального действия, используемый при заболеваниях и патологических состояниях, сопровождающихся мышечным спазмом или стойким болезненным напряжением мышц. Он является агонистом α_2 -адренорецепторов и очень близок по структуре клонидину — препарату, который ранее широко применялся при лечении артериальной гипертензии (наиболее известен под коммерческим названием «Клофелин»).

Одной из главных областей использования тизанидина является лечение острой неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС) — патологии, с которой очень часто приходится сталкиваться врачам общей практики, ревматологам и неврологам [1].

Не вызывает сомнений, что тизанидин, как и другие миорелаксанты, — важный компонент комплексной терапии БНЧС. Это подтверждают данные метаанализа M. van Tulder и соавт. [2], оценивших результаты 30 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивалась эффективность различных препаратов этой группы при БНЧС. Согласно полученным данным, не-бензодиазипиновые миорелаксанты (к которым относится тизанидин) при кратковременном применении достоверно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие по сравнению с плацебо: относительный риск 0,8 и 0,49 соответственно. Правда, риск развития побочных эффектов был выше в 1,5 раза (а побочных эффектов со стороны ЦНС — в 2,04).

Серия хорошо организованных исследований показала, что комбинация тизанидина и НПВП более эффективна в

отношении купирования острой БНЧС, чем монотерапия НПВП. Так, в 1988 г. британские авторы Н. Berry и D. Hutchinson [3, 4] опубликовали данные двух многоцентровых исследований, освещающих данный вопрос. Первое из них — это 7-дневное сравнение лечебного действия тизанидина 4 мг 3 раза в день и плацебо ($n=112$), причем больные в качестве дополнительного анальгетика могли принимать аспирин 300 мг «по требованию». Положительный эффект терапии был отмечен в обеих группах, однако на фоне приема тизанидина облегчение наступало быстрее; имелось преимущество и еще по ряду параметров, таких как уменьшение боли в покое и ночью. Во втором РКИ ($n=105$) сравнивалось действие ибупрофена 1200 мг/сут в комбинации с тизанидином 12 мг/сут и монотерапии ибупрофеном 1200 мг/сут. Комбинированная терапия оказалась достоверно эффективнее. При этом число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) было значительно выше в контрольной группе: 20 и 6% соответственно ($p=0,02$), хотя число больных, у которых возникли побочные эффекты со стороны ЦНС, было выше в группе комбинированной терапии: 33 и 9% соответственно ($p=0,025$).

Наиболее крупное исследование эффективности комбинации тизанидина и НПВП при острой БНЧС было проведено учеными 6 азиатских стран в ходе 8-дневного многоцентрового РКИ ($n=361$). Больные получали диклофенак 50 мг и тизанидин 2 мг 2 раза в сутки или только диклофенак 50 мг 2 раза в сутки. Комбинированная терапия была однозначно более действенной. Так, боль в покое (оценивалась по шкале

от 0 до 3 баллов) снизилась к 8-му дню с 1,98 до 0,53 в основной группе и с 1,87 до 0,92 в контрольной ($p < 0,05$). При этом побочные эффекты со стороны ЖКТ были отмечены у 12 и 32% больных ($p < 0,001$), а со стороны ЦНС — у 18 и 10% ($p < 0,05$) соответственно. Особый интерес представляло тестирование на наличие в кале скрытой крови. Тест был положительным у 5% больных, получавших комбинированную терапию, и у 11% пациентов, находившихся на монотерапии диклофенаком (разница недостоверна) [5].

Индийские ученые A. Pateek и соавт. [6] недавно представили результаты 7-дневного сравнения эффективности комбинации ацеклофенака 100 мг и тизанидина 2 мг 2 раза в сутки и монотерапии ацеклофенаком 100 мг 2 раза в сутки у 197 пациентов с острой БНЧС. Как и в предыдущих работах, комбинированная терапия демонстрировала очевидное преимущество, обеспечивая более выраженное и быстрое уменьшение болевого синдрома. Серьезных осложнений, потребовавших отмены терапии, не было отмечено в обеих группах.

Таким образом, целесообразность применения тизанидина при лечении острой БНЧС не вызывает сомнений. *Однако, оперируя представленными выше данными, некоторые российские и зарубежные эксперты склонны значительно расширять круг достоинств этого препарата.* Так, в ряде российских публикаций и с трибун конференций высказывалось мнение о «гастропротективных» свойствах тизанидина, о его способности снижать риск развития эрозий и язв ЖКТ, а также потребность в НПВП. Кроме того, обсуждалась возможность активного использования препарата при лечении воспалительных ревматических заболеваний, в частности анкилозирующего спондилита (АС).

Эти положения едва ли можно считать обоснованными и полезными. Хорошо известно, что на фоне приема НПВП могут возникать серьезные, *угрожающие жизни осложнения*, адекватная профилактика которых является одной из актуальных задач современной медицины. Сегодня существуют лишь две общепризнанные стратегии предотвращения данной патологии — применение селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) или комбинация НПВП с ингибиторами протонной помпы. Их эффективность четко доказана, и именно эти стратегии должны использоваться в качестве методов «гастропротекции». Ранее в качестве эффективного гастропротектора широко использовался синтетический аналог простагландинов мизопростол, но в силу многих объективных причин этот препарат фактически покинул фармакологический рынок [7]. Применение каких-либо других способов защиты, таких как комбинация НПВП с тизанидином, не может считаться действенным методом профилактики серьезных ЖКТ-осложнений. Лечащие врачи не должны полагать, что использование этой комбинации может в какой-либо мере снизить риск развития патологии ЖКТ.

В самом деле, мнение о гастропротективных свойствах тизанидина определенно подтверждают только данные, полученные в экспериментальных работах, проведенных на лабораторных животных. Несомненно, способность тизанидина влиять на базальную и стимулированную секрецию желудочного сока, а также усиливать синтез гликопротеинов представляет большой интерес в плане снижения негативного действия НПВП [8, 9]. Более того, N. Jain и соавт. [10] показали, что тизанидин снижает образование язв желудка при использовании мелоксикама, нимесулида и напроксена. Но эти результаты были получены на крысах и

при использовании тизанидина в дозе 1 мг/кг — дозе, не приемлемой для человека.

Клинические данные, приведенные выше, едва ли можно считать веским доказательством гастропротективных свойств тизанидина. Так, в исследовании H. Begu и D. Hutchinson [4] разница в частоте ЖКТ-осложнений составила 20 и 6%. Но речь идет об общем числе осложнений, о субъективных симптомах (диспепсия), а не о серьезных осложнениях. Вообще столь высокая частота ЖКТ-осложнений в контрольной группе вызывает удивление — ведь больные получали *маленькую дозу* ибупрофена (400 мг 3 раза в сутки) на протяжении всего 7 дней. Кстати, ибупрофен в такой *безрецептурной* дозе считается весьма безопасным средством.

В крупном исследовании, проведенном в азиатских странах, также не было выявлено разницы в частоте серьезных ЖКТ-осложнений. Их суммарная частота была достоверно выше у больных, получавших монотерапию диклофенаком, но речь шла о диспепсии, а не о язвах и кровотечениях. Кроме того, не было ни одного случая отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений. Число больных, у которых оказался положительным тест на наличие крови в кале, достоверно не различалось, хотя и оказалось выше в контрольной группе. При этом сами авторы исследования указывают на факторы, ограничивающие значение полученных данных. Так, пациентам не предписывалось ограничение приема мясных продуктов, что могло привести к ложноположительным результатам анализа кала на скрытую кровь [5].

Следует напомнить, что повреждающее действие НПВП на ЖКТ оценивается по частоте развития опасных осложнений (клинически значимые кровотечения) или эндоскопических язв верхних отделов пищеварительной трубки. Диспепсия является важным, но неспецифическим проявлением негативного действия препаратов на ЖКТ. Антацидные препараты и H_2 -блокаторы, например, эффективно купируют симптомы диспепсии, но при этом не считаются действенным средством для снижения риска негативного влияния НПВП на слизистую оболочку ЖКТ [7].

Важно отметить, что дизайн приведенных выше кратковременных исследований не предусматривал изменения суточной дозы НПВП в зависимости от полученного клинического эффекта. Их результаты показали, что комбинация тизанидина и НПВП усиливает эффективность последних. Однако утверждать на основании этих данных, что использование миорелаксантов позволяет снизить суточную дозу НПВП, мы не можем. Для подтверждения данного положения, имеющего большую ценность для клинической практики, необходимо проведение специально спланированных работ.

Отдельным и важным вопросом является целесообразность применения тизанидина у больных с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника. Несомненно, в некоторых случаях миорелаксанты могут оказаться полезными при этой патологии. По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, миорелаксанты могут быть использованы как компонент симптоматической терапии при АС [11–14]. Однако число клинических исследований или наблюдательных работ, в которых изучалась эффективность миорелаксантов при этом заболевании, очень ограничено. В PubMed и Google нам не удалось найти достоверной информации об использовании тизанидина при болезни Бехтерева. Следует заметить, что по этому поводу в клинических рекомендациях, разработанных АРР (2010), сказано

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

вполне определено: «Эффективность применения миорелаксантов при АС не доказана» [15].

Есть и другая сторона проблемы. Тизанидин, как и все эффективные лекарства, способен вызывать серьезные побочные эффекты. И речь идет не только о проблемах со стороны ЦНС — сонливости, головокружении, потере ориентации в пространстве (при приеме тизанидина нельзя управлять транспортными средствами), которые возникают примерно у 20% больных, — но и о возможности развития серьезных моторных расстройств при отмене препарата [16]. Следует напомнить, что тизанидин близок по свойствам к клонидину — препарату, использование которого сегодня очень ограничено из-за способности вызывать брадикардию и гипотонию. Для тизанидина также описана способность удлинять интервал Р–Q и тем самым повышать риск развития угрожающих жизни аритмий. Он способен существенно снижать АД у больных, получающих антигипертензивную терапию [17–19]. И конечно, тизанидин абсолютно не сочетается с алкоголем.

Важность этого вопроса можно проиллюстрировать коротким письмом, которое была размещено на одном из сайтов, посвященных проблемам медицины (www.03.ru). Стиль письма оставлен без изменений [20]:

14:49 29-03-2011 / Ирина / Ставрополь, обратиться

«Подскажите, у моего мужа уже лет 7 прогрессирует «болезнь Бехтерева», недавно ему выписали Сирдалуд. Но при приеме ему бывает так плохо с головой даже разговаривать тяжело. В течении часа проходит почему так? И еще вопросик: можно ли во время приема Сирдалуда принимать алкоголь?»

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- тизанидин является действенным средством, позволяющим повысить эффективность НПВП при кратковременном лечении острой БНЧС;

- нет четких доказательств того, что тизанидин способен снизить риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ, возникающих на фоне приема НПВП. Вероятно, применение препарата позволяет уменьшить диспепсию, однако врачам не стоит полагаться на его защитный потенциал в плане развития эрозивно-язвенных изменений, а тем более ЖКТ-кровотечений;

- нет четких указаний на то, что применение тизанидина способно снизить потребность (среднюю суточную дозу) НПВП;

- при воспалительных ревматических заболеваниях применение миорелаксантов (в том числе тизанидина), вероятно, может быть полезным в ряде случаев в качестве компонента симптоматической терапии. Однако точных данных, полученных в хорошо организованных исследованиях, подтверждающих эффективность миорелаксантов при воспалительных ревматических заболеваниях, нет;

- тизанидин способен вызывать серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому следует с осторожностью использовать его у лиц с нарушениями сердечного ритма, низким АД или в период проведения активной антигипертензивной терапии. Больные должны быть предупреждены о недопустимости приема алкоголя в период лечения тизанидином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beebe F., Barkin R., Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther* 2005;12(2):151–71.
2. Van Tulder M., Touray T., Furlan A. et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004252.
3. Berry H., Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res* 1988;16(2):75–82.
4. Berry H., Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res* 1988;16(2):83–91.
5. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific Study group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm. *Curr Ther Res* 1998;59:13–22.
6. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A. et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009;18(12):1836–42.
7. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
8. Maeda-Hagiwara M., Watanabe H., Kanaoka R. et al. Reduction of centrally-stimulated gastric acid secretion by tizanidine, a new imidazoline derivative, in anesthetized rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1985;277:321–7.
9. Maeda-Hagiwara M., Watanabe H., Kanaoka R. et al. Influence of clonidine and a new related imidazoline derivative (tizanidine) on rat gastric mucosa. *Pharmacology* 1986;32:109–13.
10. Jain N., Kulkarni S., Singh A. Modulation of NSAID-induced antinociceptive and anti-inflammatory effects by alpha2-adrenoceptor agonists with gastroprotective effects. *Life Sci* 2002;70(24):2857–69.
11. Бадюкин В.В. Применение Сирдалуда в ревматологической практике. *РМЖ* 2005;13(24):1586.
12. Toussiot E., Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs* 1998;56(2):225–40.
13. Gran J., Husby G. Ankylosing spondylitis. Current drug treatment. *Drugs* 1992;44(4):585–603.
14. Felder M. Drug therapy of ankylosing spondylitis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991;80(23):636–8.
15. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
16. Karol D., Muzyk A., Preud'homme X. A case of delirium, motor disturbances, and autonomic dysfunction due to baclofen and tizanidine withdrawal: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33(1):84:1–2.
17. Del Rosario M., Weachter R., Flaker G. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *Mo Med* 2010;107(1):53–8.
18. Kaddar N., Vigneault P., Pilote S. et al. Tizanidine (Zanaflex): A Muscle Relaxant That May Prolong the QT Interval by Blocking IKr. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 [Epub ahead of print].
19. Publow S., Branam D. Hypotension and bradycardia associated with concomitant tizanidine and lisinopril therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(19):1606–10.
20. <http://www.03.ru/section/vertebr/4040418>